

2. februar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Spironolactone "Mylan", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

30617

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spironolactone "Mylan"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg spironolacton.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg spironolacton.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg spironolacton.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg lactosemonohydrat.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg lactosemonohydrat.

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, ca. 8 mm i diameter, præget med "AD" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, ca. 10 mm i diameter, præget med "AE" på den ene side og uden prægning på den anden side.

Hvide til råhvide, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, ca. 11 mm i diameter, præget med "AF" på den ene side og uden prægning på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Ødemer forbundet med hjerteinsufficiens (alene eller i kombination med standardbehandling), inklusive svær hjerteinsufficiens (*New York Heart Association* [NYHA] klasse III-IV) til at øge overlevelsen og reducere risikoen for hospitalsindlæggelse ved samtidig anvendelse med standardbehandling.
* Som adjuverende behandling af resistent hypertension.
* Nefrotisk syndrom.
* Levercirrose med ascites og ødemer.
* Diagnose og behandling af primær hyperaldosteronisme (Conns syndrom).

Børn bør kun behandles under vejledning af en pædiatrisk specialist. Der er begrænsede pædiatriske data (se pkt. 5.1 og 5.2).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Den anbefalede dosis af Spironolactone ”Mylan” er1 tablet en gang daglig i forbindelse med et måltid.

Dosis skal fastsættes individuelt afhængigt af tilstanden og graden af den påkrævede diurese. Dosering op til 100 mg dagligt kan administreres som en enkelt dosis eller i opdelte doser.

*Ødemer forbundet med kongestiv hjerteinsufficiens*

Til behandling af ødem anbefales en initial daglig dosis på 100 mg spironolacton indgivet i enten enkelt dosis eller opdelte doser, der kan variere fra 25 til 200 mg dagligt. Vedligeholdelsesdosis bør bestemmes individuelt.

*Svær hjerteinsufficiens (NYHA klasse III-IV)*

I henhold til RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) studiet bør tillægsbehandling i kombination med standardbehandling initieres med en dosering på spironolacton 25 mg/dag, hvis serumkalium er ≤ 5,0 mEq/l og serumkreatinin er ≤ 2,5 mg/dl (221 mikromol/l). Patienter, der tåler 25 mg en gang dagligt, kan få deres dosis øget til 50 mg en gang dagligt som klinisk indiceret. Patienter, der ikke kan tåle 25 mg en gang dagligt, kan få deres dosis reduceret til 25 mg hver anden dag. Se pkt. 4.4 vedr. rådgivning om overvågning af serumkalium og serumkreatinin.

*Resistent hypertension*

Den indledende dosis spironolacton bør være 25 mg dagligt i en enkelt dosis; den laveste effektive dosis bør findes meget gradvist ved at optitrere til en dosis på 100 mg dagligt eller mere.

*Nefrotisk syndrom*

Sædvanlig dosis er 100-200 mg/dag. Spironolacton har ikke vist sig at være anti-inflammatorisk eller at påvirke den grundlæggende patologiske proces og bør kun anvendes, når andre behandlinger, herunder glukokortikoider i sig selv ikke er virksomme.

*Levercirrose med ascites og ødemer*

Startdosis er 100-200 mg/dag, f.eks. baseret på Na+/K+ ratio. Hvis Na+/K+ ratio i urin er større end 1,0, er den sædvanlige dosis til voksne 100 mg/dag. Hvis Na+/K+ ratio er mindre end 1,0, er den sædvanlige dosis til voksne 200 mg/dag til 400 mg/dag. Hvis reaktionen på 200 mg spironolacton ikke er tilstrækkelig inden for de første to uger, tilsættes furosemid og om nødvendigt øges spironolacton-dosis trinvist op til 400 mg/dag. Vedligeholdelsesdosis bør bestemmes individuelt.

*Diagnose og behandling af primær aldosteronisme*

Hvis der er mistanke om primær hyperaldosteronisme, gives en dosis på 100-150 mg spironolacton eller op til 400 mg dagligt for at forberede patienten til operation. I tilfælde af hurtig opståen af en stærk diuretisk og antihypertensiv virkning er dette en klar indikation på forhøjet aldosteronproduktion. I dette tilfælde administreres 100-150 mg dagligt i 3-5 uger før operationen. Hvis operation ikke er en mulighed, er den laveste effektive dosis (bestemmes individuelt for hver patient) ofte tilstrækkelig til at opretholde blodtryk og kaliumkoncentration på et normalt niveau. I særlige tilfælde er det nødvendigt med højere doser, men den lavest mulige dosis bør findes.

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ingen data, der muliggør dosisanbefalinger til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Initial daglig dosis er 1-3 mg spironolacton pr. kg legemsvægt, givet i opdelte doser. Dosis skal justeres på baggrund af respons og tolerance (se pkt. 4.3 og 4.4).

Børn bør kun behandles under vejledning af en pædiatrisk specialist. Der er begrænsede pædiatriske data tilgængeligt (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Ældre*

Det anbefales, at behandlingen startes ved den lavest mulige dosis, derefter titreret med højere doser, indtil den optimale virkning opnås. Forsigtighed er påkrævet, navnlig ved nyresvigt.

*Administration*

Tabletterne skal tages med måltider. Daglige doser på mere end 100 mg bør gives i flere opdelte doser.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svær nyreinsufficiens (eGFR <30 ml pr. minut pr. 1,73 m2), akut eller progressiv nyresygdom (uanset om dette er ledsaget af anuri).
* Addisons sygdom.
* Hyponatriæmi.
* Hyperkaliæmi (serumkalium-niveau > 5,0 mmol/l) ved initiering.
* Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (herunder eplerenon) eller kalium-kosttilskud, eller dual-RAAS-blokade med kombinationen af en angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmer og en angiotensin-receptor-blokker (ARB).
* Spironolacton er kontraindiceret hos pædiatriske patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Væske- og elektrolytbalance*

Under langtidsbehandling med spironolacton skal væske- og elektrolytstatus kontrolleres regelmæssigt, især hos ældre patienter. Administration af spironolacton anbefales ikke, hvis plasmakaliumniveauer er forhøjede og kontraindiceret til svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3) Under behandling med spironolacton kan der forekomme alvorlig hyperkaliæmi, hvilket kan resultere i hjertestop (undertiden fatalt) hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion, der modtager samtidig behandling med kaliumtilskud.

*Hyperkaliæmi hos patienter med svær hjerteinsufficiens*

Hyperkaliæmi kan være letal. Monitorering og vedligeholdelse af serumkalium er af afgørende betydning hos patienter med svær hjerteinsufficiens, der behandles med spironolacton.

Brug af andre kaliumbesparende diuretika bør undgås. Brug af oralt kaliumtilskud bør undgås hos patienter med serumkalium >3,5 mEq/l. Monitorering af kalium og kreatinin i en uge efter behandlingsstart anbefales, eller hvis dosis af spironolacton øges. Herefter en gang månedligt i de første 3 måneder, hver tredje måned i 1 år og herefter hver 6. måned. Behandlingen skal seponeres eller afbrydes i tilfælde af serumkalium-koncentrationer på >5 mEq/l eller serumkreatinin-koncentrationer på >4 mg/dl (se pkt. 4.2).

Hyperkaliæmi kan være ledsaget af paræstesier, svaghed, mild lammelse eller muskelkramper og er vanskelig at skelne klinisk fra hypokaliæmi. EKG-forandringer kan være det første tegn på forstyrret kaliumbalance, selvom hyperkaliæmi ikke altid ledsages af en unormal EKG.

Kombination med potente kaliumbesparende diuretika såsom triamteren og amilorid er kontraindiceret for at forhindre hyperkaliæmi, og der skal sørges for at undgå administration af ekstra kalium. Eftersom spironolacton er et kaliumbesparende diuretikum, frarådes samtidig administration med andre lægemidler med kaliumbesparende virkning, angiotensin-konverterende enzym (ACE) hæmmere, non-steroide antiinflammatoriske midler, angiotensin-II antagonister, aldosteron-blokkere, heparin, lavmolekylært heparin, andre lægemidler eller tilstande, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kaliumtilskud, en kost med højt indhold af kalium eller kalium-holdig salterstatning, da disse kan øge risikoen for alvorlig hyperkaliæmi.

*Nedsat nyrefunktion*

Kaliumniveauer bør overvåges regelmæssigt hos patienter med nedsat nyrefunktion, inklusive diabetisk mikroalbuminuri. Risikoen for hyperkaliæmi øges med faldende nyrefunktion. Derfor bør disse patienter behandles med forsigtighed. Regelmæssig måling af serumelektrolytter anbefales på grund af risikoen for hyperkaliæmi, hyponatriæmi eller midlertidigt forhøjet urinstof i blodet hos især patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion samt hos ældre. Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af reversibel hyperkloremisk metabolisk acidose, ofte associeret med hyperkaliæmi, hos patienter med dekompenseret levercirrose, endda hos patienter med normal nyrefunktion.

*Alvorligt nedsat leverfunktion*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med leversygdomme på grund af risikoen for hepatisk koma.

*Karcinogenicitet*

Dyreforsøg har vist, at ved høje doser og efter langtidsbrug inducerer spironolacton tumorer. Betydningen af disse data for klinisk anvendelse er uklar. Fordelene ved behandling bør dog opvejes mod mulige langsigtede skader før initiering af langvarig brug af spironolacton hos unge patienter.

Pædiatrisk population

Kaliumbesparende diuretika bør anvendes med forsigtighed hos hypertensive pædiatriske patienter med mild nyreinsufficiens på grund af risikoen for hyperkaliæmi. (Spironolacton er kontraindiceret til brug hos pædiatriske patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, og spironolacton kan resultere i alvorlig hyperkaliæmi.

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner der påvirker spironolacton

*Kombinationer der forårsager hyperkaliæmi*

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (herunder eplerenon) eller kalium-kosttilskud, eller dual-RAAS-blokade med kombinationen af en angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmer og en angiotensin-receptor-blokker (ARB) er kontraindiceret pga. risikoen for hyperkaliæmi (se pkt. 4.3).

Brugen af ACE-hæmmere i kombination med spironolacton kan være ledsaget af hyperkaliæmi, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Samtidig brug kræver omhyggelig dosering og tæt overvågning af elektrolytbalancen.

Samtidig administration af spironolacton og ciclosporin anbefales ikke, da begge øger serumkaliumniveauet og risikoen for alvorlige livstruende interaktioner.

*Heparin, lavmolekylært heparin*

Samtidig brug af spironolacton med heparin eller lavmolekylært heparin kan føre til alvorlig hyperkaliæmi. Der er observeret øget diurese ved samtidig brug af spironolacton og heparin.

*Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID’er)*

Acetylsalicylsyre, indomethacin og mefenamsyre kan dæmpe den diuretiske virkning af spironolacton grundet hæmning af prostaglandiners intrarenale syntese. Hyperkaliæmi er blevet forbundet med anvendelse af indomethacin i kombination med kaliumbesparende diuretika.

Spironolacton øger metabolismen af antipyrin.

Interaktioner der påvirker andre lægemidler

*Antikoagulantia*

Spironolacton reducerer virkningen af antikoagulanter.

*Noradrenalin*

Spironolacton reducerer noradrenalins karforsnævrende virkning, og der skal derfor tages visse forholdsregler i behandlingen af patienter, som skal modtage lokal eller generel anæstesi, mens de behandles med spironolacton.

*Antihypertensiva*

Spironolacton kan forstærke virkningen af antihypertensiva. Doseringen af sådanne lægemidler, især ganglion-blokerende lægemidler, kan ofte blive halveret, når spironolacton tilsættes behandlingen.

*Lithium*

Diuretika reducerer den renale *clearance* af lithium og tilføjer en høj risiko for lithium-toksicitet.

*Digoxin*

Spironolacton har vist at forøge halveringstiden af digoxin. Dette kan resultere i øgede serumdigoxinniveauer og efterfølgende digitalistoksicitet. Det er derfor nødvendigt at reducere dosering og vedligeholdelsesdosis af digitalis, når det anvendes samtidigt med spironolacton, og patienten bør omhyggeligt monitoreres for at undgå for lav eller høj koncentration af digoxin.

*Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Der kan forekomme potentiering af ortostatisk hypotension.

*Cholestyramin*

Hos patienter, der fik spironolacton sideløbende med ammoniumchlorid og cholestyramin, er der rapporteret om hyperchloræmisk metabolisk acidose, ofte forbundet med hyperkaliæmi.

*Kortikosteroider, ACTH*

Der kan forekomme intensiveret elektrolytreduktion, især hypokalæmi.

Samtidig administration af spironolacton og carbenoxolon kan medføre, at virkningen af begge lægemidler reduceres.

Andre former for interaktion

*Ammoniumchlorid*

Hos patienter, der fik spironolacton sideløbende med ammoniumchlorid (f.eks. i lakrids), er der rapporteret om hyperchloræmisk metabolisk acidose, ofte forbundet med hyperkaliæmi.

*Plasma-kortison-niveauer*

Spironolacton forstyrrer Mattinglys fluorimetriske metode til bestemmelse af plasma-kortison-niveauer.

Ud over andre lægemidler, der er kendt for at forårsage hyperkaliæmi, kan samtidig anvendelse af trimethoprim/sulfamethoxazol (co-trimoxazol) og spironolacton resultere i klinisk relevant hyperkaliæmi.

Spironolacton binder sig til androgenreceptoren og kan øge niveauerne af prostataspecifikt antigen (PSA) hos abirateron-behandlede prostatacancerpatienter. Anvendelse sammen med abirateron frarådes.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er meget begrænsede data for brug af spironolacton hos gravide kvinder. Spironolacton og dets metabolitter kan passere placenta. Spironolacton bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Eksperimentelle dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet i forbindelse med anti-androgen virkning af spironolacton (se pkt. 5.3). Spironolacton bør ikke anvendes under graviditet.

Diuretika kan føre til nedsat perfusion af placenta og dermed forringelse af intrauterin vækst og anbefales derfor ikke til standardbehandling af hypertension og ødemer under graviditet.

Amning

Spironolactons aktive metabolit, kanrenon, udskilles i modermælken i lave koncentrationer. Spironolacton bør ikke anvendes under amning.

Der skal træffes en afgørelse om amningen skal afsluttes eller behandling med spironolacton seponeres/stoppes, under hensyntagen til barnets fordel ved amning og behandlingens fordel for moderen.

Fertilitet

Spironolacton kan fremkalde impotens og uregelmæssig menstruation (se pkt. 4.8).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen data vedr. evnen til at føre motorkøretøj.

Der kan forekomme bivirkninger såsom døsighed, svimmelhed, forvirring og hovedpine. Der bør udvises forsigtighed ved brug af maskiner, indtil det vides, hvordan patienten reagerer på behandlingen. Den mulige forekomst af disse bivirkninger bør tages i betragtning ved kørsel eller betjening af maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er afhængige af dosis og behandlingsvarighed. De mest almindelige bivirkninger er hyperkaliæmi (9 %), lidelser i det reproduktive system og brysterne, herunder gynækomasti, rapporteret hos 13% af patienterne (ved en dosis på mindre end 100 mg). Gynækomasti synes at være relateret til både doseringsniveau og behandlingsvarighed og er sædvanligvis reversibel, når behandlingen stopper. Andre bivirkninger omfatter hovedpine, lidelser i fordøjelsessystemet, diarré, træthed og døsighed.

Følgende bivirkninger er baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring og er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | Benign brystneoplasi (hos mænd) | Ikke almindelig |
| Brystkræft | Meget sjælden |
| **Blod og lymfesystem** | Leukopeni  Agranulocytose  Trombocytopeni.  Eosinofili. | Sjælden |
| **Immunsystemet** | Eksem (type 1 allergisk reaktion).  Overfølsomhed. | Sjælden |
| **Det endokrine system** | Mindre androgene virkninger, herunder hirsutisme. | Ikke kendt |
| **Metabolisme og ernæring** | Hyperkaliæmi hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, der får samtidig behandling med kaliumtilskud (se også pkt. 4.4) | Meget almindelig |
| Hyponatriæmi (navnlig under kombineret intensiv behandling med thiaziddiuretika).  Hyperkaliæmi hos:   1. patienter med svært nedsat nyrefunktion, 2. patienter, der fik behandling med ACE-hæmmere eller kaliumchlorid, 3. ældre patienter, 4. diabetiske patienter. | Almindelig |
| Acidose hos patienter med leverproblemer.  Elektrolytforstyrrelser. | Ikke almindelig |
| Utilstrækkelig væske i vævet (dehydrering), porfyri, midlertidig stigning af kvælstof i blodet og urinen, hyperurikæmi (kan føre til urinsyregigt hos prædisponerede patienter). | Sjælden |
| Der er rapporteret reversibel hyperchloræmisk metabolisk acidose - som regel ledsaget af hyperkaliæmi hos nogle patienter med dekompenseret levercirrose, selv når nyrefunktionen var normal. | Ikke kendt |
| **Psykiske forstyrrelser** | Forvirring. | Almindelig |
| Ændring af libido. | Ikke kendt |
| **Nervesystemet** | Hovedpine. | Meget almindelig |
| Svaghedsfølelse.  Letargi hos patienter med cirrose.  Prikkende og snurrende fornemmelse (paræstesi).  Svimmelhed. | Almindelig |
| Paralyse.  Paraplegi af lemmer på grund af hyperkaliæmi. | Sjælden |
| Ataksi. | Ikke kendt |
| **Vaskulære sygdomme** | Betændelse i karvæggene (vaskulitis). | Meget sjælden |
| Let hypotension. | Ikke kendt. |
| **Mave-tarm-kanalen** | Fordøjelsesbesvær.  Diarré. | Meget almindelig |
| Kvalme.  Opkastning. | Almindelig |
| Gastrisk inflammation.  Mavesår.  Intestinal blødning.  Kramper. | Meget sjælden |
| Gastrointestinale forstyrrelser. | Ikke kendt |
| **Lever og galdeveje** | Unormal leverfunktion. | Ikke almindelig |
| Hepatitis. | Meget sjælden |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt.  Pruritus. | Almindelig |
| Urticaria.  Erytem.  Chloasma.  Eksantem. | Ikke almindelig |
| Alopeci.  Eksem.  Erytem annulare centrifugum (EAC).  Hypertrikose. | Meget sjælden |
| Stevens-Johnsons syndrom (SJS).  Toksisk epidermal nekrolyse (TEN).  Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).  Pemfigoid. | Ikke kendt. |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelkramper. | Almindelig |
| Systemisk lupus erythematosus (SLE).  Osteomalaci. | Meget sjælden |
| **Nyrer og urinveje** | Akut nyreskade. | Almindelig |
| Forhøjede serumkreatininniveauer. | Ikke almindelig |
| **Det reproduktive system og mammae** | Mænd:  - Nedsat libido.  - Erektil dysfunktion.  - Impotens.  - Vækst i brystvæv (gynækomasti).  Kvinder:  - Brystlidelser.  - Ømhed i brysterne.  - Menstruationsforstyrrelser.  - Dybere stemme (i mange tilfælde irreversibel). | Meget almindelig |
| Mænd:  - Brystsmerter.  Kvinder:  - Ændringer i vaginalsekret.  - Nedsat libido.  - Manglende menstruationer (amenorré).  - Postmenopausal blødning. | Almindelig |
|  | Kvinder:  - Brystsmerter. | Ikke almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Træthed.  Døsighed. | Meget almindelig |
| Utilpashed | Almindelig |

\* Gynækomasti er sædvanligvis reversibel efter seponering af spironolacton, selvom brystforstørrelse i sjældne tilfælde kan vare ved.

Udviklingen af gynækomasti synes at være relateret til både dosisniveau og behandlingsvarighed og er sædvanligvis reversibel efter seponering af lægemidlet. I sjældne tilfælde kan betydelig forstørrelse af brystkirtlerne vare ved.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af spironolacton kan manifesteres som kvalme og opkastning, og (mere sjældent) døsighed, konfusion, hududslæt eller erytem eller diarré. Der kan ligeledes forekomme elektrolytforstyrrelser og dehydrering.

Desuden kan der forekomme infertilitet ved meget høje doser (450 mg/dag).

Hyponatriæmi eller hyperkaliæmi kan fremkaldes, men det er usandsynligt, at disse virkninger er forbundet med akut overdosering. Symptomer på hyperkaliæmi kan manifesteres som paræstesi, svaghed, mild lammelse eller muskelkramper og er vanskelige at skelne klinisk fra hypokaliæmi. Elektrokardiografiske ændringer er de tidligste specifikke tegn på kaliumforstyrrelser. Der er ikke identificeret en specifik antidot. Der kan forventes forbedring efter seponering af lægemidlet.

Hvis der opstår forstyrrelse af elektrolytbalancen og dehydrering, er behandlingen symptomatisk og understøttende og kan omfatte udskiftning af væsker og elektrolytter.

Spironolacton bør seponeres. Ved hyperkaliæmi reduceres kaliumindtag, der administreres kaliumudskillende diuretika, intravenøs glucose med almindelig insulin eller oral ionbytningsresiner.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Det kardiovaskulære system. Anti-hypertensiva. Diuretika. Kaliumbesparende diuretika, aldosteronantagonist, ATC-kode: C03DA01.

Virkningsmekanisme

Det virker fortrinsvist ved kompetitiv hæmning af binding til de aldosteron-afhængige receptorer, natrium-kaliumpumper i nyrernes distale konvolute tubuli, hvorved udskillelsen af natrium og vand øges, mens homøostasen af kalium og magnesium opretholdes.

Spironolacton udøver moderat anti-androgen aktivitet på grund af hæmning af interaktionen mellem dihydrogesteron og den intracellulære androgenreceptor. Det hæmmer ligeledes adskillige trin i dannelsen af steroider i æggestokkene, hvilket medfører nedsat plasmaniveau af testosteron og andre svagt androgene steroider.

Spironolacton påvirker nyrer og binyrer (som en aldosteronantagonist i den renale tubuli og en hæmmer af aldosteronsyntese i høje koncentrationer).

Spironolacton fremmer diurese hos patienter med ødem eller ascites ved at øge udskillelsen af natrium i urinen. Kaliumtab som følge af thiaziddiuretika reduceres. Det har en gradvis og forlænget virkning.

Spironolactons antihypertensive virkning er baseret på vand- og saltdepletering.

*Svær hjerteinsufficiens: RALES*

*The Randomized Aldactone Evalution Studie* (RALES) var et multinationalt dobbeltblindt studie med 1.663 patienter med en uddrivningsfraktion på ≤35 %, *New York Heart Association* (NYHA) klasse IV hjertesvigt inden for 6 måneder i anamnesen og klasse III-IV hjertesvigt på tidspunktet for randomiseringen. Alle patienter indtog et loop-diuretikum, 97 % indtog en ACE-hæmmer og 78 % var på digoxin (på tidspunktet for gennemførsel af dette forsøg blev beta-blokkere ikke bredt anvendt til behandling af hjertesvigt, og kun 15 % blev behandlet med en beta-blokker). Patienter med en *baseline* serumkreatinin på >2,5 mg/dl eller en nylig stigning på 25 % eller med en *baseline* serumkalium på >5,0 mEq/l blev udelukket. Patienterne blev randomiseret 1:1 til oral spironolacton 25 mg dagligt eller tilsvarende placebo. Patienter, som tålte 25 mg en gang dagligt, fik deres dosis øget til 50 mg en gang dagligt, som klinisk indiceret. Patienter, som ikke tålte 25 mg en gang dagligt, fik deres dosis nedsat til 25 mg hver anden dag. Det primære endepunkt for RALES var tiden til død af alle årsager. RALES blev afsluttet tidligt efter en gennemsnitlig opfølgning på 24 måneder på grund af en signifikant nedsat dødelighed, som blev konstateret ved en planlagt interimanalyse. Spironolacton reducerede risikoen for død sammenlignet med placebo (dødelighed spironolacton 284/841 (35 %); placebo 386/822 (46 %); Risikoreduktion 30 %; 95 % konfidensinterval 18 % til 40 %; p<0,001). Spironolacton nedsatte også signifikant risikoen for hjertedød, primært pludselig død og død som følge af kongestiv hjerteinsufficiens med 31 % sammenlignet med placebo (p<0,001; 95 % KI: 18 %–42 %) samt risikoen for hospitalsindlæggelse af kardiale årsager.

Spironolacton reducerer også risikoen for hjerterelateret hospitalsindlæggelse (defineret som forværring af hjertesvigt, angina pectoris, ventrikulære arytmier eller myokardieinfarkt) med 30 % (p<0,001; 95 % KI: 18 %–41 %). Ændringer i NYHA-klasser var mere favorable med spironolacton: I spironolacton-gruppen forbedredes NYHA-klassen ved afslutning af studiet hos 41 % af patienterne og forværredes hos 38 % af patienterne sammenlignet med 33 % af patienterne i placebogruppen, som oplevede bedring og 48 % af patienterne, som oplevede forværring (p<0,001).

**Pædiatrisk population**

Der er mangel på væsentlige oplysninger fra kliniske undersøgelser af spironolacton hos børn. Dette er et resultat af flere faktorer: de få forsøg, der er blevet udført i den pædiatriske population, brug af spironolacton i kombination med andre midler, det lille antal patienter evalueret i hvert forsøg, og de forskellige undersøgte indikationer. Doseringsanbefalingerne for pædiatri er baseret på klinisk erfaring og casestudier dokumenteret i den videnskabelige litteratur.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Ca. 70 % af spironolacton absorberes efter oral administration. Spironolactons biotilgængelighed kan øges, hvis det tages sammen med mad. Den kliniske relevans af denne virkning er imidlertid ikke helt klar. Efter administration af 100 mg spironolacton dagligt i 15 dage hos ikke-fastende raske frivillige, er *time-to-peak* plasmakoncentration (tmax), maksimal plasmakoncentration (Cmax) og elimineringshalveringstid (t1/2) for spironolacton henholdsvis 2,6 timer, 80 ng/ml og ca. 1,4 timer. For 7-alfa- (thiomethyl) spironolacton og kanrenon metabolitter var tmax henholdsvis 3,2 timer og 4,3 timer. Cmax var 391 ng/ml og 181 ng/ml, og t1/2 var 13,8 timer og 16,5 timer.

Fordeling

Graden af proteinbinding er over 90 % ved både spironolacton og kanrenon.

Biotransformation

Spironolacton metaboliseres i vid udstrækning til aktive metabolitter: herunder thiomethyl-spironolacton og kanrenon. Sammen med spironolacton er de hovedsageligt svovlholdige metabolitter primært ansvarlige for lægemidlets terapeutiske virkninger. Ca. 25-35 % af den administrerede dosis omdannes til kanrenon.

Elimination

Spironolactons plasmahalveringstid er cirka 1,5 timer, 7-thiomethyl-spironolactons cirka 9-12 timer, og kanrenons 10-35 timer. Elimination af metabolitter sker hovedsageligt med urinen og sekundært med galden i fæces. Den renale virkning af en enkelt dosis spironolacton topper efter 7 timer, og aktiviteten vedvarer i mindst 24 timer.

*Pædiatrisk population*

Der er ingen farmakokinetiske data vedrørende brug i den pædiatrisk population. Doseringsanbefalingerne for pædiatri er baseret på klinisk erfaring og casestudier dokumenteret i den videnskabelige litteratur.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data tilføjer ikke relevante oplysninger til de oplysninger, der allerede er nævnt i andre afsnit i dette produktresumé.

Spironolacton har vist sig at danne tumorer hos rotter, når det administreres i høje doser over længere tid og udviser derudover prolifererende effekt i de endokrine organer, uterus og leveren. Signifikansen af disse resultater med hensyn til klinisk anvendelse er ikke kendt.

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet har ikke vist en øget risiko for medfødte misdannelser, men en anti-androgen effekt hos rotters afkom har rejst bekymring for mulige bivirkninger på mandlig genitaludvikling. Disse mulige bivirkninger hos mennesker er dog ikke bekræftet. Kaniner, som blev behandlet med spironolacton, havde reduceret konception og et lavere antal levende fødsler.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Lactosemonohydrat

Prægelatineret majsstivelse

Calciumhydrogenphosphat

Povidon

Pebermynteolie

Talcum

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

*Filmovertræk*

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Transparent PVC-Alu blisterpakning med 20, 30, 60 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan AB

Postboks 23033

104 35 Stockholm

Sverige

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 58944

50 mg: 58945

100 mg: 58946

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. februar 2024